

Trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el cáncer

Cancer-related neuropsychiatric disorders

Juan Manuel Duarte¹, Marcelo Fabián Garro², María Eugenia Basile³, Francisco José Appiani⁴

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.896>

Resumen

La función cognitiva puede estar afectada en los pacientes con cáncer antes del inicio de la quimioterapia. El cáncer provoca la reducción de las reservas biológica y cognitiva, lo que resulta en un envejecimiento acelerado. La disfunción del lóbulo temporal ocurre debido a varios mecanismos. La inflamación sistémica es la causa de la liberación de los factores proinflamatorios en el cerebro, y sus consecuencias son los efectos neurotóxicos asociados a la vía de la kinurenina, la inflamación local crónica, y la falla de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Los exosomas también juegan un rol significativo, debido a que los cambios genéticos y epigenéticos ejercen sus efectos sobre las proteínas del estrés oxidativo. La falla asociada a la melatonina puede contribuir a la disfunción cognitiva. Se ha demostrado la alteración neuropsicológica a través de los estudios neurofisiológicos (los potenciales evocados relacionados a los eventos) y las neuroimágenes estructurales y funcionales. Es importante el conocimiento de los síndromes paraneoplásicos ya que los anticuerpos onconeurales pueden caracterizar a los patrones distintivos de la disfunción del sistema nervioso central. El tratamiento de estas alteraciones neuropsicológicas relacionadas al cáncer se basa en métodos no farmacológicos: la actividad física, la terapia cognitivo-conductual y las técnicas de *mindfulness*. Algunos investigadores sugieren el uso profiláctico de escitalopram en aquellos pacientes con cáncer de cabeza y cuello sin depresión. Palabras clave: cáncer, cognición, inflamación, kinurenina, paraneoplásico

Abstract

Essential cognitive function may be impaired in cancer patients before the initiation of chemotherapy. Cancer decreases cognitive and biological reserves, resulting in accelerated aging. Prefrontal lobe dysfunction is most commonly encountered owing to various mechanisms. Systemic inflammation causes the release of pro-inflammatory cytokines in the brain, with consequent neurotoxic effects on the Kynurenine pathway, local chronic inflammation, and hypothalamus-pituitary-adrenal dysregulation. Exosomes also play a significant role, as genetic and epigenetic changes exert different effects on oxidative stress proteins. Melatonin dysregulation may contribute in cognitive dysfunctions. Neuropsychological impairment has been demonstrated through various neurophysiological (event-related potentials) and neuroimaging (structural and functional MRI) studies. Paraneoplastic syndromes of the central nervous system have been considered,

RECIBIDO 29/5/2024 - ACEPTADO 4/8/2024

¹Médico Neurólogo. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Instituto de Neurociencias, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-0408-0178>

²Médico. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3750-1055>

³Médica Residente de Psiquiatría. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3599-8897>

⁴Médico Psiquiatra. Profesor Adjunto de Salud Mental. División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3581-4373>

Autor correspondiente:

Juan Manuel Duarte
jduarte@fmed.uba.ar

Lugar en dónde se desarrolló la investigación: División Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.



and specific onconeural antibodies may characterize distinctive central nervous system dysfunction patterns. Treatment of tumor-brain is based mainly on non-pharmacological approaches, such as physical activity, cognitive-behavioral therapy, and the mindfulness approach. Some researchers have recommended the prophylactic use of escitalopram in patients with head and neck cancer without depression.

Keywords: cancer, cognition, inflammation, kynurenine, paraneoplastic

Introducción

La prevalencia de cáncer a lo largo de la vida es del 43,31 % y del 37,81 % en hombres y mujeres, respectivamente. Esta prevalencia es mayor que la observada en pacientes con otros factores de riesgo de demencia. Aunque los pacientes con cáncer tienen un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer y no se han encontrado asociaciones entre el cáncer y la demencia vascular (Kim, Cherbuin, & Anstey, 2017), el 30 % de los pacientes con neoplasias malignas tienen una disfunción cognitiva detectable (Olson, & Marks, 2019).

El tratamiento antineoplásico afecta al sistema nervioso central, lo que puede estar relacionado con el deterioro cognitivo en estos pacientes. Por ejemplo, la administración de doxorubicina conduce a un aumento de la oxidación de la APO A1, lo que resulta en una actividad neuronal alterada (Keeney, et al, 2018). Por otro lado, la administración de corticosteroides sistémicos tiene efectos neuropsiquiátricos debido a la alta densidad de receptores de esteroides en el sistema límbico: estos fármacos afectan las neuronas del hipocampo e interfieren con las vías dopaminérgicas y colinérgicas (Ismail, Lavelle, & Cassidy, 2017). La quimioterapia antineoplásica produce alteraciones cognitivas a corto y largo plazo con cambios en la expresión de más de 1.000 genes que codifican proteínas citoesqueléticas, de señalización, de respuesta inmune y de unión a calcio. Estos cambios resultan en alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central (Huenchen, et al., 2020).

Sin embargo, las funciones cognitivas esenciales están deterioradas en algunos pacientes antes de iniciar el tratamiento del cáncer (Chen et al., 2020). Estos problemas cognitivos pueden afectar el bienestar diario (Kobatashi et al., 2020). Esta revisión narrativa tiene como objetivo analizar los efectos del cáncer sistémico (sin metástasis cerebrales) y su relación con el deterioro cognitivo y las alteraciones neuropsiquiátricas.

Puntos de partida

Durante una infección aguda se genera una respuesta de fase aguda: aumenta la actividad simpática y se producen fiebre y cambios metabólicos. Desde el punto de vista conductual, la actividad social, la ingesta de agua y alimentos y la actividad sexual se reducen, y el paciente presenta síntomas de malestar anímico y dolor. El objetivo de esta respuesta es la conservación de energía mediante la reducción de la actividad, es decir, tiene una finalidad recuperativa. Al igual que ocurre con los procesos infecciosos, en enfermedades crónicas como el cáncer también se producen cambios sensoriales, conductuales, cognitivos y del estado de ánimo (Maier, & Watkins, 2003); sin embargo, este efecto es perjudicial (Olson, & Marks, 2019). La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes con cáncer de mama: un 20-30 % de estos pacientes tenían un rendimiento cognitivo inferior al esperado para su edad y nivel educativo antes de comenzar el tratamiento (Ahles, Root, & Ryan, 2012). Este deterioro podría estar relacionado no sólo con la cirugía, la fatiga, la ansiedad y la depresión sino también con el cáncer *per se* (Ahles, Root, & Ryan, 2012; Kovalchuk et al., 2017). El cáncer disminuye las reservas cognitivas y biológicas, lo que resulta en un envejecimiento acelerado (Bender, et al., 2018).

También se han observado trastornos cognitivos en pacientes con otros tipos de cáncer. En un estudio de pacientes con cáncer testicular recientemente orquiectomizados, la prevalencia del deterioro de las funciones mentales superiores fue del 58 %, con menor velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, aprendizaje, memoria verbal y fluidez verbal (Amidi et al., 2015). En un estudio realizado por la Universidad de La Paz, España, el 37 % de los pacientes con cáncer de colon presentaban déficit cognitivo antes de la quimioterapia (Cruzado et al., 2014). Otros investigadores encontraron la misma prevalencia de trastornos cognitivos en pacientes con cáncer

de colon, con y sin metástasis en el sistema nervioso central, con alteraciones en la velocidad de procesamiento, la memoria verbal, la atención y la memoria de trabajo (Vardy et al., 2015).

En un estudio de pacientes con neoplasias hematológicas, el 44 % reveló trastornos cognitivos, especialmente en la atención y la memoria de trabajo, con evidencia de anormalidades en las pruebas electrofisiológicas, debido a la disfunción de la red ejecutiva central y de la red atencional dorsal (Anderson et al., 2019).

En un estudio realizado en Dinamarca, el 57 % de los pacientes con cáncer de próstata, antes de la terapia de privación de andrógenos, presentaron deterioro cognitivo, con alteraciones globales en las redes neuronales, especialmente en las regiones temporal y frontal. Además, presentaron síntomas psicológicos y conductuales (Buskjerg et al., 2020).

En un estudio de 30 pacientes con todo tipo de cáncer de pulmón, antes de recibir la quimioterapia, el 40 % presentó un deterioro cognitivo, con una mayor disfunción de la memoria verbal a largo plazo y una menor conectividad en la red neuronal por defecto, la cual es responsable de la memoria episódica, la memoria autobiográfica, el pensamiento sobre el futuro personal, la consolidación de la memoria, los procesos de divagación mental y el sentido de uno mismo. Esta red está activa durante el reposo mental e inactiva durante la atención visual y espacial (cuando el circuito motor prefrontal está activo) (Uddin et al., 2009; Mars et al., 2012), gracias al circuito de saliencia (es decir, el circuito que permite la activación de la red ejecutiva central y la inactivación concomitante de la red neuronal por defecto) (Menon, & Uddin, 2012).

Por otro lado, en un estudio se evidenció que el trastorno psiquiátrico más común en los pacientes con cáncer es la depresión, seguido por los trastornos de ansiedad. Los diagnósticos psiquiátricos en estos pacientes están asociados con un riesgo aumentado de autolesiones, sobre todo durante el primer año posterior al diagnóstico. Los pacientes jóvenes tienen una mayor tasa de prevalencia de estos trastornos, con mayores valores en aquellos con cáncer de testículo. El riesgo de suicidio en estos pacientes es 4.4 veces mayor que en la población general. Por lo tanto, es importante indicar la consulta con los especialistas en salud mental de manera temprana (Chang, & Lai, 2022).

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Alemania entre los años 2008 y 2010, demostró que la tasa de prevalencia de trastornos mentales, a 12 meses, fue 1.3 veces mayor en los pacientes con cáncer,

con respecto a controles sanos: los trastornos más prevalentes fueron la distimia, la depresión mayor, y el dolor. No se halló diferencias entre el estadio temprano del cáncer y el metastásico (Vehling et al., 2022).

En un estudio en el cual se evaluaron adolescentes y adultos jóvenes con cáncer, antes del tratamiento, comparándolos con un grupo control, se evidenció que el 40 % de los pacientes con enfermedades malignas tenían alteraciones cognitivas comprobadas por pruebas neuropsicológicas, correlacionadas con mayores niveles de citoquinas inflamatorias, y menores niveles de Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF) (Chan et al., 2023).

Un estudio longitudinal realizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello reveló que el 62 % de los pacientes se presentaron con 3 o más síntomas neuropsiquiátricos previo al tratamiento (con empeoramiento hacia el final del tratamiento): la fatiga fue el síntoma más frecuente, seguida por la depresión, y los trastornos cognitivos. Los marcadores de inflamación asociados a estos síntomas fueron, antes del tratamiento, la proteína C reactiva y IL-6 (Barandouzi et al., 2023).

Posibles mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones neuropsiquiátricas relacionadas con el cáncer

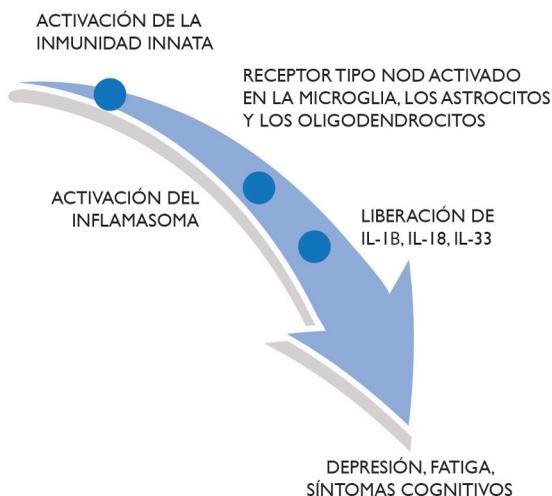
El cáncer puede causar una disfunción cognitiva a través de diversos mecanismos, incluidos los trastornos inmunológicos, los genéticos/epigenéticos, y aquellos relacionados con el estrés y del estado de ánimo.

Mecanismos inmunológicos

El microambiente tumoral libera citoquinas a la circulación general. Éstas ingresan al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica o de los órganos circunventriculares. La barrera hematoencefálica amplifica la respuesta periférica en el sistema nervioso central (Figura 1). Las células gliales se activan produciendo más citoquinas, y los macrófagos perivasculares se activan provocando la apoptosis de los oligodendrocitos (Olson, & Marks, 2019). IL-1 β ejerce varias acciones: por un lado, provoca la activación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal; por otro lado, disminuye la transmisión glutamatérgica en el hipocampo y, por tanto, interfiere con la potenciación a largo plazo. Además, inhibe la prevención de la excitotoxicidad del glutamato por sus efectos sobre los astrocitos (Olson, & Marks, 2019; Maier, & Walkins, 2003). La desregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos de cortisol, interfiere con el ciclo

de la quinurenina debido a la privación de triptófano hidroxilasa. Así, los niveles de serotonina disminuyen y los niveles de ácido quinolínico aumentan, lo que produce efectos neurotóxicos. La producción de este ácido por la microglía se ve facilitada por niveles elevados de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y linfocitos T reguladores (Treg) liberados por el tumor. Los efectos neurotóxicos del ácido quinolínico dependen de la hiperactivación de los receptores NMDA, la desestabilización del citoesqueleto neuronal, la producción de radicales libres, la alteración de la barrera hematoencefálica, la fosforilación de la proteína *tau* y la muerte celular. Este proceso provoca una reducción del volumen de la corteza prefrontal medial, núcleos caudado, putamen y accumbens (Sforzini et al., 2019). Clínicamente, esto resulta en fatiga, ansiedad, depresión y trastornos cognitivos que se asocian con procesos inflamatorios crónicos (Lyon et al., 2018; Li et al., 2020). Además, el 7,9 % de los pacientes sufre depresión antes del diagnóstico de cáncer de páncreas y el 43 % sufre depresión después de que esta neoplasia haya sido diagnosticada. Estos pacientes tienen un riesgo 7,8 veces mayor de sufrir depresión mayor. El cáncer expresa la enzima IDO (indolamina 2,3 dioxigenasa), con el consiguiente aumento de los niveles de ácido quinolínico, cuya actividad, a su vez, es facilitada por las citoquinas IFN γ , IFN α , TNF α , IL 6 y Pg E2. La depresión afecta la sobrevivencia, la cognición y la función inmunológica (Barnes et al., 2018).

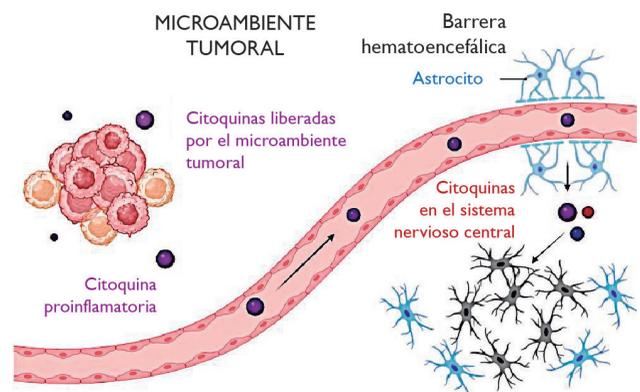
Figura 1. La activación de la inmunidad innata. La neoplasia primaria provoca la activación de la respuesta inmune innata, lo que conduce a la expresión de los genes de las proteínas proinflamatorias. Como consecuencia, se producen los desórdenes neuropsiquiátricos.



La biología de cada tumor puede influir en la cognición y el estado de ánimo, con cambios del comportamiento y cambios secundarios en los circuitos de estrés. La activación de la inmunidad innata provoca, al mismo tiempo, la activación de los receptores tipo Toll (TLR) y receptores tipo Nod (NLR) en los astrocitos, los oligodendrocitos y la microglía. La activación de TLR desencadena la actividad del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF- κ B), con la consiguiente expresión de los genes de las proteínas proinflamatorias del sistema nervioso central. Por el contrario, la activación de NLR provoca actividad del inflamasoma, que desencadena la acción de las caspasas y otras citoquinas: IL-1 β , IL-18 e IL-33. La microglía se activa en la corteza y el hipocampo (Santos, & Pyter, 2018) mediante el aumento de los niveles de neopterin y proteína C reactiva. Además del aumento de los niveles de las proteínas proinflamatorias, existe una regulación negativa del factor de transcripción del receptor de glucocorticoides y del cofactor del aminoácido aromático hidroxilasa: este último es necesario para la síntesis de dopamina, norepinefrina y serotonina. Todo esto resulta en depresión, fatiga y trastornos cognitivos (La Voy, Fagundes, & Dantzer, 2016) (ver Figura 2).

Algunas citoquinas específicas también se han asociado con trastornos neuropsicológicos. Los niveles altos de IL-6 están asociados con las alteraciones de las funciones ejecutivas. Los niveles elevados de IL-8 están relacionados con los trastornos de la memoria. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se asocia con las alteraciones sinápticas en el hipocampo. El aumento

Figura 2. Las citoquinas producidas a partir del microambiente tumoral ingresan al sistema nervioso central. La barrera hematoencefálica actúa como amplificador del paso de moléculas proinflamatorias.



sistémico del TNF- α se asocia con un aumento de los radicales libres de oxígeno que, a través de la disfunción de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica, permiten el paso de las citoquinas proinflamatorias al sistema nervioso central. Por el contrario, el interferón- β (IFN- β) se une al receptor endotelial de la cadena 1 de IFN, provocando la liberación de la quimioquina CXC-10 en la corteza prefrontal y, por lo tanto, se asocia con la disfunción neuronal. Además, una población de neutrófilos dependiente de la quimiocina CCR-2 se infiltra en el velo interpósito, contribuyendo así a los trastornos de la memoria en los pacientes con cáncer.

Los niveles elevados de IL-2 liberados por los linfocitos CD4 activados inhiben la liberación de acetilcolina, un neurotransmisor esencial para la atención, el recuerdo y la formación de la memoria: esto inhibe la potenciación a largo plazo y conduce a la degeneración del hipocampo (Olson, & Marks, 2019).

La invasión tumoral

Los tumores sólidos están altamente inervados por fibra sensoriales, simpáticas y parasimpáticas. También presentan un extenso infiltrado inflamatorio cerca de las fibras nerviosas, lo que facilita las interacciones neuroinmunológicas. Las fibras simpáticas aceleran el crecimiento tumoral, que se ve exacerbado por el estrés.

Las fibras parasimpáticas ejercen diferentes efectos según el tipo de tumor; promueven el crecimiento de los tumores de próstata y estómago pero inhiben al adenocarcinoma ductal pancreático.

Las fibras sensoriales promueven el adenocarcinoma de células basales y ductal pero, a través de la sustancia P, ejercen una respuesta citotóxica en el cáncer colorrectal.

La invasión tumoral perineural de los linfocitos T provoca una disminución del número de células T citotóxicas y un aumento del factor neurotrófico derivado de la glia (GDNT), que a su vez provoca quimiotaxis de los linfocitos T (Scheff, & Saloman, 2021).

Además, la citoquina IL-1 β activa al nervio vago, el cual transmite señales periféricas al sistema nervioso central, desempeña un papel en la comunicación entre el sistema inmunológico y el cerebro, y contribuye a la afectación neuropsiquiátrica (Maier, & Watkins, 2003).

Papel de los exosomas

Los exosomas son vesículas extracelulares de 40 a 150 nanómetros (nm) de diámetro que contienen constituyentes celulares normales, incluyendo proteínas, ADN y ARN. La función probable de estas vesículas

es actuar como bolsas de desechos para eliminar constituyentes celulares no funcionales. En la sangre de los pacientes con cáncer, la cantidad de exosomas que normalmente se encuentran en la sangre normal se duplica debido a la fisiología celular alterada. Estas vesículas son marcadoras de progresión tumoral. En este caso, contienen microrribosomas, ácidos nucleicos y proteínas específicas para cada tipo de cáncer. En definitiva, contienen componentes específicos del microambiente tumoral. Su función podría ser la presentación de antígenos tumorales a los linfocitos T. Además, tienen un papel en la evasión inmune, la angiogénesis tumoral, la tumorigénesis y generación de metástasis (Kalluri, & LeBleu, 2020). Además, pueden alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, penetrando así en el sistema nervioso central, donde se producen localmente los endosomas. Estas vesículas pueden transportar neurotrofinas, péptido β -amiloide, moléculas de señalización oncogénica, microARN, proteínas de choque térmico Hsp-70 y Hsp-90 con un papel bien conocido en la caquexia y la fatiga.

Los niveles elevados de anexina A2 en los endosomas cerebrales desencadenan la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos p38, las vías del factor nuclear kappa B y las citoquinas proinflamatorias. Los exosomas producidos sistémica y localmente en el cerebro tienen un efecto modulador de la actividad cerebral, con consecuencias cognitivas y conductuales (Koh et al., 2020) además de consecuencias estructurales en forma de microcitosis y astrogliosis en el hipocampo y la neocorteza, todas las cuales pueden estar relacionadas con alteraciones cognitivas y conductuales (Olson, & Marks, 2019).

Mecanismos genéticos y epigenéticos

Los cambios epigenéticos consisten en alteraciones meióticamente hereditarias y mitóticamente estables. Estos eventos ocurren durante el desarrollo embrionario, el envejecimiento y los procesos neoplásicos. Consisten en la metilación e hidroximetilación de la citosina a 5-metil-citosina, lo que provoca un cambio conformacional en el ADN, con la consiguiente variación en la estructura de la cromatina, el ADN no codificante y las histonas. La metilación de la citosina en genes que regulan el crecimiento celular en zonas que habitualmente no están metiladas favorece la aparición de tumores. Además, en los procesos neoplásicos, estos cambios epigenéticos provocan alteraciones moleculares en la corteza prefrontal, con interferencia en la fosforilación oxidativa, lo que contribuye a déficits de la función ejecutiva (Rodríguez-Dorantes et al., 2004; Kovalchuk et al., 2017).

Se ha estudiado la asociación entre polimorfismos de genes de reparación del ADN, estrés oxidativo y apolipoproteína E (APOE) $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, y la función cognitiva de las pacientes con cáncer de mama. En aquellas pacientes con bajo rendimiento inicial y fatiga antes del tratamiento neoadyuvante, se encontró una asociación con el alelo A menor PARP-1rs2271347 del gen de reparación del ADN en comparación con aquellos con alto rendimiento inicial (Bender, et al., 2018). Además, uno o más alelos APOE $\epsilon 4$ contribuyeron a un peor aprendizaje verbal y rendimiento de la memoria antes de la quimioterapia debido al aumento de los niveles de proteínas del estrés oxidativo. En particular, APOE tiene un papel antioxidante y el alelo $\epsilon 4$ tiene la menor capacidad para prevenir la oxidación (Koleck et al., 2014). Sin embargo, no se observó una asociación entre los alelos APOE y el deterioro cognitivo en los pacientes con cáncer de próstata (Buskjerg et al., 2020). No se encontró una asociación entre polimorfismos en genes que codifican proteínas inflamatorias y el rendimiento cognitivo en las pacientes con cáncer de mama (Buskjberg et al., 2019).

Los perfiles de los genes que codifican las proteínas del estrés oxidativo son diversos. Los polimorfismos en el gen que codifica la superóxido dismutasa 2 (SOD-2) se asociaron con concentraciones disminuidas debido a la actividad reducida de esta enzima. A través de la evaluación de redes genéticas en pacientes con cáncer de mama, se demostró que múltiples influencias genéticas están asociadas a enfermedades neurológicas, especialmente la red conformada por CAT-1 (carnitina palmitoil transferasa 1), GPX-1 (glutación peroxidasa 1), PARP-1 (poli ADP-ribosa peroxidasa 1), SOD-1 y SOD-23 (Keeney et al., 2018).

La microbiota y el eje intestino-cerebro

La composición de la microbiota intestinal puede tener un rol en la carcinogénesis, mediante varios mecanismos, como la estimulación de un estado proinflamatorio crónico, asociado a la pérdida de la integridad de las barreras mucosas, falla en la apoptosis, y génesis tumoral, incluso en sitios fuera del tubo digestivo. Algunas bacterias pueden alterar la vía de la β -catenina, lo que lleva a una desregulación del ciclo celular, adquisición de características similares a la célula madre, y la génesis tumoral. Los productos del metabolismo de las bacterias intestinales modulan la expresión génica en forma epigenética. Por otro lado, está el rol del estroboloma y androboloma (genes microbianos involucrados en el metabolismo de los estrógenos y los andrógenos), relacionados con la génesis de cánceres

hormonodependientes (mama y próstata). Además, se sabe que el tejido tumoral tiene un microbioma *per se* (bacterias alojadas dentro del tejido tumoral): el cáncer con el microbioma más rico y diverso es el de mama (Alvarez-Mercado et al., 2023).

El eje intestino-cerebro consiste en una comunicación bidireccional entre estos dos órganos; el cerebro, de esta manera, puede modular y regular las funciones del tracto gastrointestinal, y, a la vez, la microbiota es importante para las funciones cerebrales (Riehl et al., 2024). En un modelo murino con cáncer hepatocelular, se evidenció que los ratones con lesiones tumorales tenían una disbiosis, causante de las alteraciones de la plasticidad sináptica en el hipocampo y la disfunción cognitiva (Zhu et al., 2023). Se ha visto en niños con cáncer, que la disbiosis provoca alteraciones del eje microbiota-intestino-cerebro, lo que se correlaciona con los síntomas neuropsiquiátricos, debido a los cambios en los metabolismos de la carnitina, los ácidos grasos y el triptófano (Webster et al., 2024).

Estrés

El diagnóstico de cáncer, el cáncer en sí y su tratamiento interfieren con los recursos cognitivos para afrontar el estrés. Esta alostasis hiperactivada y desregulada provoca un aumento de los niveles de cortisol, lo que conduce a una atrofia neuronal en la corteza prefrontal y el hipocampo (con alteraciones en la atención y la memoria) e hipertrofia de la amígdala y la corteza orbitofrontal (con la consiguiente ansiedad) (Andreotti et al., 2015).

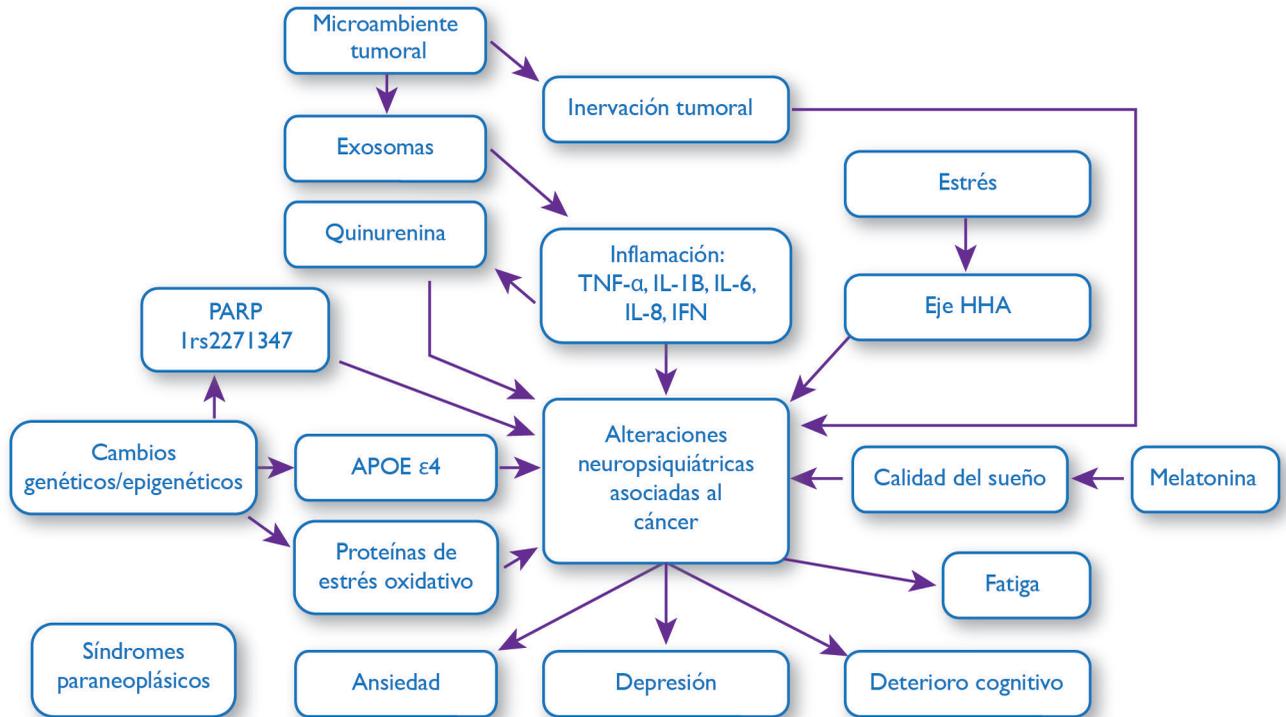
Melatonina

Se ha demostrado el papel de alteración del ciclo circadiano por reducción de los niveles séricos de melatonina, con el consiguiente empeoramiento de la calidad del sueño y de la hipersomnolencia diurna, lo que también conduce a una alteración del perfil psicométrico (Zaki et al., 2020). La *Figura 3* muestra un resumen de la fisiopatología de las alteraciones neuropsiquiátricas debido al cáncer.

Estudios neurofisiológicos

Los potenciales evocados relacionados con eventos miden la actividad cerebral y pueden usarse para estudiar diferentes procesos neuronales en humanos. Estas respuestas neuronales pueden ser útiles en el diagnóstico de las enfermedades neuropsiquiátricas en sus primeras etapas o en la evaluación de su progresión. Por tanto, pueden utilizarse con fines de investigación en neurociencia cognitiva. Se analizan diferentes com-

Figura 3. Resumen de la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al cáncer. Eje HHA: Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.



ponentes; las clásicas son las ondas P300 y el potencial por disparidad (MMN), pero se pueden evaluar otros componentes (Hajcak, Klawohn, & Meyer, 2019).

La onda P300 es una positividad centroparietal registrada en el cuero cabelludo, que ocurre aproximadamente a 300 ms cuando un sujeto detecta un estímulo relevante para la tarea (Duncan et al., 2009). Esta variación de voltaje resulta de la actividad neuronal en respuesta a un estímulo raro (paradigma extraño) entre estímulos frecuentes. Funcionalmente, esta onda se relaciona con algunos aspectos de la memoria de trabajo (Chuang et al., 2019).

El MMN es un componente electronegativo de los potenciales relacionados con eventos que aparece entre 100 y 250 ms después de la emisión de un estímulo raro, con mayor expresión en las áreas temporal y frontal del cuero cabelludo. Esto corresponde a la actividad de la red temporo-prefrontal, que se produce cuando cambia el foco de atención. Sin embargo, se ha demostrado que esta onda se genera independientemente de la atención (p. ej., en pacientes comatosos con pronóstico favorable para el despertar), por lo que representa la capacidad del cerebro para comparar automáticamente diferentes estímulos auditivos (Garrido et al., 2009).

La negatividad relacionada con el error (ERN) es un componente del potencial evocado por evento que

aparece entre 60 y 100 ms del error y probablemente se genera en la corteza cingulada anterior. Este componente podría estar relacionado con procesos de refuerzo del aprendizaje regulados por el sistema dopaminérgico mesencefálico (Simó et al., 2017).

La onda N2pc se genera en la red atencional dorsal cuando la atención cambia en respuesta a un estímulo que distrae. Si esta red no funciona correctamente, el control cognitivo se vuelve defectuoso durante los cambios atencionales, lo que reduce el rendimiento cognitivo.

El componente CDA (actividad de retardo contralateral) corresponde a la red ejecutiva central, que es esencial para mantener y manipular información durante la memoria de trabajo, y tiene como objetivo asociar nuevos conocimientos con conocimientos preexistentes o recordar datos de una conversación anterior (Anderson et al., 2019). Algunos estudios han demostrado alteraciones en los componentes de los potenciales relacionados con eventos en pacientes con cáncer antes del tratamiento.

En un estudio realizado en pacientes con cáncer antes de recibir quimioterapia o radioterapia, se observó una latencia prolongada de la onda P300 en nueve de los 16 pacientes estudiados (Siddiqui, Deshmukh, & Karimjee, 1992).

En niños con cáncer se observaron amplitudes más bajas de las ondas MMN y P300. Amplitudes de MMN más bajas podrían corresponder a un cociente intelectual y una vigilancia más bajas, y un P300 más bajo podría correlacionarse con un estado de alerta reducido (Järvela et al., 2011).

En una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón se observó una reducción en la amplitud del componente ERN antes de iniciar la quimioterapia, lo que se interpretó como resultado de funciones ejecutivas deficientes (Simó et al., 2017). En otro estudio de pacientes con neoplasias hematológicas se encontraron alteraciones en los componentes CDA y N2pc antes de la quimioterapia (Anderson et al., 2019).

Estudios de neuroimágenes estructurales y funcionales

En estudios de neuroimagen se han observado alteraciones estructurales y funcionales en pacientes con cáncer previo al tratamiento. Se han demostrado variaciones en la densidad o volumen de la materia gris (Menning et al., 2015). En pacientes con cáncer testicular postorquiectomía, la reducción del volumen de materia gris mediante morfometría basada en vóxeles se correlaciona con la pérdida de la capacidad cognitiva (Amidi et al., 2017).

En un estudio de pacientes con cáncer de pulmón, se encontró una integridad reducida de la sustancia blanca en varias regiones (corteza cingulada izquierda, corona radiada superior derecha y fascículo longitudinal superior). Estas alteraciones se correlacionaron con déficits en la memoria de trabajo verbal (Simó et al., 2015). Mediante espectroscopía de resonancia magnética en pacientes con cáncer de pulmón se evidenció una modificación del perfil metabólico, con reducción del pico de glutamato en la corteza occipital y de creatina y fosfocreatina en la corteza parietal; En estos pacientes se observó una reducción de los niveles plasmáticos de IL-6. Los autores concluyeron que la actividad y función metabólica del cerebro se asociaban con inflamación sistémica subclínica (Simó et al., 2015; Beneviste et al., 2012; Holohan et al., 2013).

El estudio de imágenes del tensor de difusión del conectoma evalúa, empleando mapeo de tractografía por resonancia magnética 3T, la integridad de las vías de la sustancia blanca en forma de patrones de conectoma, es decir, conexiones extrínsecas entre regiones cerebrales funcionalmente especializadas (Sotiropoulos, & Zalesky, 2019). Esta reconstrucción muestra las conexiones locales y largas entre diferentes redes

cerebrales o redes de “pequeños mundos”. En una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se encontraron cambios en la eficiencia local de las redes cerebrales en el hipocampo izquierdo, la circunvolución frontal medial izquierda, el lóbulo frontal inferior, la circunvolución postcentral, las circunvoluciones temporales superior e inferior, los núcleos caudados y putamen. La estructura de los pequeños mundos no fue alterada, pero se encontró un defecto en la conectividad entre diferentes áreas del cerebro. Estas variaciones están asociadas con alteraciones de la memoria relacionadas con la depresión (Liu et al., 2020).

La resonancia magnética funcional en estado de reposo (fMRIrs) evalúa la topología intrínseca de las redes neuronales cuando un sujeto no realiza una tarea explícita. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, antes de la quimioterapia, se encontró una reducción en la conectividad en partes de la red neuronal por defecto. Estas alteraciones se correlacionan con alteraciones cognitivas, particularmente en la memoria verbal a largo plazo. Como mecanismo compensatorio se observó un aumento de la conectividad en el cerebelo y la red temporal anterior bilateral. Cuanto más significativa es la alteración en la red neuronal predeterminada, mayor resulta la alteración cognitiva (Simó et al., 2018).

En pacientes con cáncer de próstata, las resonancias magnéticas funcionales mostraron alteraciones globales en las redes cerebrales, que se correlacionaron con síntomas psicológicos y conductuales (Buskerg et al., 2020). En pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas se evidenció, por resonancia magnética funcional de estado de reposo, la presencia de anomalías de las redes neuronales del circuito pálido-tálamo-cortical, que se correlaciona con la alteración cognitiva y emocional. (Liu et al., 2022).

En un estudio de resonancia magnética multimodal (RM estructural, espectroscópica y funcional) de pacientes con cáncer de mama se observó hiperactivación de la corteza prefrontal dorsomedial, extendiéndose a la corteza prefrontal dorsolateral, con menor integridad de la sustancia blanca. La hiperactivación prefrontal puede ser un mecanismo compensatorio del daño a la sustancia blanca. Estas alteraciones se asocian con la depresión y la reducción de la velocidad de procesamiento (Menning et al., 2015). Otro estudio de resonancia magnética funcional demostró, en mujeres con cáncer de mama, la hiperactivación de la circunvolución frontal inferior, la ínsula, el tálamo

y el mesencéfalo durante la memoria de trabajo visual, con un aumento de la actividad neuronal durante el reposo (Scherling et al., 2011).

La espectroscopía funcional del infrarrojo cercano evalúa el tejido cortical prefrontal, como método predictivo del estado cognitivo a largo plazo a los pacientes con cáncer (Kesler et al., 2023).

Síndromes paraneoplásicos

La definición de síndrome paraneoplásico neurológico en 2004 es la siguiente:

- Un síndrome clásico en el que el cáncer se desarrolla dentro de los cinco años posteriores a las manifestaciones neurológicas.
- Un síndrome no clásico que mejora o revierte con el tratamiento del cáncer pero sin inmunoterapia.
- Un síndrome no clásico con presencia de anticuerpos onconeurales, en el que el cáncer se desarrolla dentro de los cinco años posteriores a la disfunción neurológica (Tirhani et al., 2022).

La prevalencia del síndrome paraneoplásico depende del tipo de cáncer: 1 % en el cáncer de mama o el teratoma de ovario; 3-5 % en el cáncer de pulmón de células pequeñas y 20 % en los timomas (Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010). Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico de cáncer en el 75 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cognitivas (92 %, en forma de trastornos de la memoria, alteraciones visoespaciales, confusión, alteraciones del lenguaje), psiquiátricas (50 %, en forma de depresión u otros síntomas psiquiátricos, aunque un 29 % puede ser la primera manifestación), y convulsiones (58 %) (Lawn et al., 2003). Estas manifestaciones de disfunción cortical pueden ir acompañadas de alteraciones del sueño y de la conciencia con síndromes asociados del tronco encefálico, del cerebelo o de los ganglios de la raíz dorsal. La escala CASE (*Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis* - Escala de evaluación clínica para la encefalitis autoinmune) es un instrumento valioso para el seguimiento de los pacientes con encefalitis autoinmune, ofreciendo una mayor sensibilidad que la escala de Rankin modificada (mRS) (Soellradl, von Oertzen, & Wagner, 2024).

En la encefalitis límbica, que consiste en pérdida de memoria, delirio y psicosis ocasional, hay infiltrados inflamatorios de células T CD4, CD8 y B y cambios degenerativos en los lóbulos temporales. Los linfocitos T son responsables de la degeneración neuronal, mientras que los linfocitos B producen anticuerpos que reaccionan a los antígenos neuronales en el hipocampo

y el cerebelo (Bataller, & Dalmau, 2009). Los antígenos ectópicos expresados en células tumorales (que son similares a los que habitualmente se expresan en las neuronas) se presentan a los linfocitos T. Por lo tanto, por una razón desconocida, las células citotóxicas se activan y las células plasmáticas posteriormente producen y liberan anticuerpos onconeurales.

Estos síndromes están mediados por el sistema inmunológico y los anticuerpos están presentes en el suero y el líquido cefalorraquídeo. Además, con frecuencia se encuentran pleocitosis linfocítica, alta concentración proteica, síntesis intratecal de IgG y bandas oligoclonales (Lawn et al., 2003).

Los anticuerpos onconeurales pueden reaccionar con epítomos intracelulares, proteínas en sitios sinápticos o epítomos extracelulares que causan disfunción neurológica como la miastenia gravis, el síndrome de Lambert-Eaton y la neuromielitis óptica (Lawn et al., 2003). El mecanismo subyacente del síndrome paraneoplásico podría ser la expresión del autoantígeno por la célula cancerosa, un epifenómeno del proceso inmunológico mediado por los linfocitos T citotóxicos contra esos antígenos; otro mecanismo podría corresponder a la unión del autoanticuerpo al antígeno de la superficie de la membrana de la neurona. Los anticuerpos intracelulares son considerados de "alto riesgo" de estar asociados con cánceres: por ejemplo, los anti-Ho, anti-YU, anti-Ri, anti-Ma1 y anti-Ma2. Por otro lado, aquéllos que reaccionan contra los antígenos de la superficie neuronal son considerados de "riesgo intermedio-bajo": estos son los anti-GABABR, anti CASPR2, antiDAG65, anti DPPX y anti LGI1, que desencadenan una respuesta mediada por linfocitos B (Marsili et al., 2023; Berger et al., 2023). Los anticuerpos contra antígenos intraneuronales se producen en el infiltrado de células T del tejido lesionado, por lo que el tratamiento con inmunoglobulinas o corticosteroides es ineficaz. En este caso, el síndrome podría mejorar con la administración de ciclofosfamida con el principio de "cuanto antes, mejor". Por el contrario, los anticuerpos que reaccionan con los epítomos de la membrana plasmática responden mejor a la inmunoterapia.

Aunque no hay anticuerpos asociados con una presentación clínica patognomónica, algunos estudios sugieren la presencia de características clínicas distintivas (Lawn et al., 2003).

- **AntiMa2:** La presentación clínica de encefalitis límbica, encefalitis diencefálica, encefalitis del tronco encefálico o síndromes combinados denomina a este síndrome paraneoplásico, incluso en

ausencia del tumor. El 73 % de los pacientes con este síndrome son hombres con cáncer testicular, frecuentemente del tipo no seminoma (Ortega Suero et al., 2018; Alkhayar et al., 2024).

En hombres menores de 50 años con encefalitis límbica y presencia de este anticuerpo, es obligatoria la búsqueda de cáncer testicular. Si no se detecta, se debe considerar la orquiectomía o la irradiación testicular debido a la posibilidad de lesiones neoplásicas microscópicas.

Este síndrome responde bien al tratamiento tumoral y a la inmunoterapia, a diferencia de los pacientes con anticuerpos anti-Ma o anti-Ma1 (Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010; Ortega Suero et al., 2018).

- **Anti-CMPR-5 (proteína-5 mediada por colapsina):** Este anticuerpo puede estar relacionado con un síndrome coreico, lo que hace necesario realizar un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Wilson. Además, puede presentarse con neuropatía óptica o anomalías del olfato y el gusto. El pronóstico de los pacientes con síndrome paraneoplásico y la presencia de este anticuerpo es incierto (Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010), aunque tienen un curso de enfermedad más largo y mayor tiempo de supervivencia que los pacientes con síndromes paraneoplásicos por otros anticuerpos (Wang et al., 2023).
- **Anti-NMDA:** En mujeres y niños, el síndrome paraneoplásico puede presentarse con manifestaciones psiquiátricas prominentes: ansiedad, agitación, pensamientos paranoicos, catatonía, alucinaciones visuales, ataques de irritabilidad en niños, deterioro progresivo del habla, hipoventilación central y rápido deterioro de la conciencia. En las mujeres, el 60 % de los casos se asocian a teratomas de ovario. En el 75 % de los menores de 18 años con este síndrome no se encuentra cáncer (Dalmau, 2008; Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010; Espinola-Nadurille et al., 2018).

El 75 % de los pacientes respondieron a la inmunoterapia y extirpación del tumor primario. La mejoría es lenta, pero pueden persistir ligeras alteraciones de la atención, impulsividad, desinhibición conductual o alteraciones del sueño (Dalmau, 2008; Kayser, Kohler, & Dalmau, 2010).

La catatonía está asociada a la encefalitis por anticuerpo anti-NMDA. Un estudio observacional retrospectivo de pacientes con encefalitis por este anticuerpo, evidenció que el 15 % tenían signos catatónicos: 28 % de la forma agitada, 40 % de la

forma estuporosa, y un 32 %, fluctuante. El tratamiento adecuado de estos pacientes es la inmunoterapia (Wu et al., 2023).

- **Anti-BR serina/treonina quinasa 2:** Se descubrió que este anticuerpo estaba asociado con el cáncer de pulmón de células pequeñas en un paciente de 60 años que presentó delirio y cambios de personalidad (Sabater et al., 2005).
- **Anti-AMPA:** Su presentación es infrecuente. En un estudio realizado en China en 2014-2019, de 9 pacientes, en 6 de ellos, la enfermedad neoplásica primaria fue con mayor frecuencia timoma. Además de las manifestaciones de encefalitis límbica, se observaron otros síntomas acompañantes, como ataxia, disautonomía, sordera, movimientos involuntarios o amnesia en el momento de la presentación. Las neuroimagen revelaron alteraciones en el sistema límbico, corteza cerebral, regiones subcorticales, ganglios basales y cerebelo. Se observó mejoría con inmunoterapia y terapia tumoral. El pronóstico fue malo en pacientes con síntomas psiquiátricos iniciales (Zhang et al., 2021). Sin embargo, el pronóstico de este síndrome va a ser mejor, cuanto antes se comience con el tratamiento inmunológico o convencional del cáncer subyacente (Alkhayar et al., 2024).
- **Anti-Ri (ANNA-2):** La presentación neuropsiquiátrica asociada con este anticuerpo es rara. Un paciente con seminoma mediastínico presentó síndrome hipotalámico, trastornos del comportamiento, hemiparesia y presencia de este anticuerpo, mientras que otro paciente, con recurrencia de un tumor carcinoide bronquial, presentó deterioro de la memoria, habilidades constructivas, alteración de la personalidad y la presencia de este anticuerpo onconeural (Harloff et al., 2005).
- **Anti-SKOR2:** Nuevo anticuerpo detectado, contra la proteína nuclear SKOR2, en dos pacientes con encefalitis: Una de ellas, con convulsiones y deterioro neurológico focal, seguido por trastornos cognitivos, en la que se diagnosticó un adenocarcinoma de pulmón. La otra paciente, con signos de afectación de motoneurona superior, que dos años más tarde desarrolló un deterioro cognitivo, que fue diagnosticada con un adenocarcinoma metastásico de vejiga (Rezk et al., 2023).
- **Anti GABAR (anti-receptor de GABA):** Frecuentemente los anticuerpos reaccionan contra la subunidad B1 de los canales de GABAB. Las manifestaciones clínicas incluyen trastornos cognitivos,

trastornos conductuales y convulsiones. La mayoría de los pacientes con este anticuerpo sufren de cáncer de pulmón, y tienen una presentación clínica compatible con encefalitis límbica, con mayor compromiso de la memoria a corto plazo. El pronóstico es ominoso (Alkhayat et al., 2024).

- **Anti Zic4:** Las manifestaciones clínicas clásicas asociadas a este anticuerpo corresponden a un síndrome cerebeloso, asociado a un cáncer de pulmón de pequeñas células (Bataller, et al., 2004; sin embargo, se ha descrito el caso de un hombre de 70 años, con una demencia rápidamente progresiva asociada a la presencia de este anticuerpo, y el antecedente de cáncer de próstata y de pulmón de pequeñas células (Akçadag et al., 2023).
- **Antianfifisina:** Las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a este anticuerpo son raras (Dorresteyn, et al., 2002). En un estudio de 20 casos de síndrome antianfifisina no rígido, el 50 % tenía encefalitis límbica; de estos, sólo el 30 % se asoció con la presencia de cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de estómago (Moon et al., 2014).
- **Degeneración cerebelosa paraneoplásica:** Este es el segundo síndrome paraneoplásico más común. Consiste en una ataxia cerebelosa devastadora mediada por mecanismos inmunitarios y rápidamente progresiva. El 60-70 % de los casos preceden al cáncer. Las neoplasias más frecuentes asociadas a este síndrome son la ginecológica, la de mama, la de pulmón (cáncer de células pequeñas) y el linfoma de Hodgkin. Los anticuerpos anti-Yo se encuentran con mayor frecuencia, pero los anti-P/Q canal de calcio dependiente de voltaje (VGCC), el receptor antimetabotrópico de glutamato 1 (Anti-mGlu1R), el anticuerpo anti-nuclear glial (anti-SOX-1), y el anticuerpo relacionado con el factor de crecimiento epidérmico anti-Delta/tipo Notch (anti-DNER) también pueden estar involucrados. El veinte por ciento puede ser seronegativo (Loehrer, Ziegler, & Simon, 2021).

Los anticuerpos anti-Yo están asociados con el cáncer de ovario y de mama. Estos anticuerpos se unen a CDR2 (proteína 2 relacionada con la degeneración cerebelosa) y CDR2L (proteína 2 similar a la degeneración cerebelosa). Los anticuerpos que se unen a estas proteínas reducen las actividades de calbindina D 28 K y L7/Pcp-2 (proteína de dominio Go-Loco, proteína-2 específica de las células de Purkinje) y provocan una desregulación

de la homeostasis del calcio, lo que conduce a la neurodegeneración. La internalización de estos anticuerpos anti-Yo provoca, en primer lugar, el silenciamiento de las células de Purkinje y, en segundo lugar, las células T citotóxicas y la microglía median en la eliminación de las células enfermas (Schubert et al., 2014).

Los anticuerpos anti-DNER también se han asociado con el linfoma de Hodgkin. Los anticuerpos anti-SOX1, con cáncer de pulmón de células pequeñas. Los anticuerpos anti mGluR1 están asociados con neoplasias malignas hematológicas. Los Anti-VGCC se asocian con una combinación de ataxia y síndrome de Lambert-Eaton (LES) (Loehrer, Ziegler & Simon, 2021).

- **Síndromes paraneoplásicos seronegativos del sistema nervioso central:** La ausencia de anticuerpos onconeurales puede deberse a limitaciones técnicas, anticuerpos no descubiertos o un número bajo de anticuerpos por debajo del umbral de detección. La encefalitis sin anticuerpos NMDAR en pacientes mujeres debe investigarse para detectar teratomas de ovario y en pacientes varones, con cáncer testicular (Chernyshkova et al., 2020). En pacientes con una presentación rápida de disfunción cognitiva con deterioro de la memoria corta y desorientación, existe la necesidad de realizar un cribado de tumores (Graus et al., 2018).

La degeneración cerebelosa paraneoplásica seronegativa es fisiopatológicamente similar al síndrome seropositivo. Otros síndromes paraneoplásicos como el LES pueden coexistir con degeneración cerebelosa seronegativa (Hammack et al., 1990).

Los síndromes cerebelosos paraneoplásicos seronegativos en los hombres deben impulsar la búsqueda de cánceres de pulmón o genitourinarios o linfomas, mientras que en las mujeres se deben buscar cánceres ginecológicos o de pulmón o linfomas (Ducray et al., 2014).

El diagnóstico de un síndrome paraneoplásico seronegativo es un gran desafío para los neurólogos y los psiquiatras, en aquellos pacientes con clínica neuropsiquiátrica de presentación subaguda. Un estudio retrospectivo realizado en Alemania, utilizando una base de datos de 150 pacientes atendidos entre los años 2010 y 2020, no se detectó una diferencia significativa entre la proporción de la presencia de una neoplasia subyacente entre los pacientes seropositivos versus los seronegativos; clínicamente, los seronegativos presentaron una menor frecuencia de convulsiones, pero las otras manifestaciones neuropsiquiátricas

no fueron significativamente diferentes de las de los pacientes seropositivos. Y más del 50 % de los seronegativos obtuvieron una respuesta clínica favorable tras el tratamiento con agentes inmunomoduladores (Berger, et al, 2023). Para el manejo de los síndromes seronegativos es necesaria la realización de estudios prospectivos que evalúen qué tipos de tratamientos deberían indicarse (Giammello et al., 2023).

Tratamiento

Se han desarrollado estrategias terapéuticas específicas para mejorar el perfil neuropsiquiátrico de los pacientes con cáncer. La actividad física mejora la capacidad aeróbica y la fuerza muscular, disminuye la masa grasa, reduce la densidad de adipocinas proinflamatorias y disminuye los niveles de productos neurotóxicos de la vía de la quinurenina, mejorando así el bienestar psicológico, el sueño y el estado de ánimo, además de reducir el dolor y fatiga. El yoga reduce la fatiga al aumentar la cantidad y la actividad de los receptores de glucocorticoides, reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias y mejorar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (La Voy, Fagundes, & Dantzer, 2016; Zou et al., 2018).

La terapia cognitivo-conductual es una forma de psicoterapia, el estándar de oro para el tratamiento de diversos trastornos mentales como la ansiedad, la depresión y el abuso de sustancias, y como complemento de la terapia farmacológica para la esquizofrenia y el trastorno bipolar (González-Blanch et al., 2018). Se han demostrado los beneficios de la terapia cognitivo-conductual en términos de ansiedad, depresión, insomnio, autoestima y calidad de vida en pacientes con cáncer de mama (Getu et al., 2021) y cáncer de pulmón (Sutanto et al., 2021). La terapia conductual se ha desarrollado en el contexto agudo del cáncer utilizando estrategias de empatía y optimismo realista, comenzando temprano después del diagnóstico, para lograr una resolución adaptativa de los problemas y trastornos emocionales relacionados con el cáncer y rechazar las cogniciones distorsionadas. Esta terapia puede combinarse con tratamiento psicofarmacológico (Levin, & Applebaum, 2014).

La terapia basada en *mindfulness* tiene como objetivo cultivar la conciencia de los pensamientos, sentimientos, sensaciones corporales y el entorno circundante (Zhang et al., 2021). Esta terapia adyuvante elimina sentimientos, pensamientos, creencias y emociones negativas, y así mejora el equilibrio, el bienestar emocional y la paciencia, es decir, la autorregula-

ción atencional y emocional. En pacientes con cáncer, ayuda a reducir el volumen de la amígdala, aumentar el volumen del hipocampo y mejorar la neuroplasticidad y el equilibrio del sistema nervioso autónomo. Los estudios de metaanálisis han demostrado mejoras en los síntomas de ansiedad, depresión, fatiga, estrés, crecimiento postraumático y calidad de vida a corto y medio plazo (Xunlin, Lau, & Klainin-Yobas, 2020; Oberoi et al., 2020). Las mujeres con cáncer de mama temprano, después del tratamiento quirúrgico, muestran mejores síntomas de fatiga, estrés y trastornos del sueño y un perfil inmunológico mejorado, lo que se asocia con una mejor sobrevida (Witek-Janusek, Tell, & Matheus, 2019).

Un estudio relacionó la mejor aptitud cardiorrespiratoria en pacientes con cáncer de mama (asociada a la realización de la actividad física), con una mejor conectividad del hipocampo con la corteza frontal dorsomedial. Si bien ese patrón de conectividad no estuvo asociado al desempeño de las funciones mentales superiores, podría estar relacionado con una mejor resiliencia cognitiva. Sin embargo, se requiere de mayores estudios longitudinales para corroborar este resultado (Lesnovskaya et al., 2023).

Para el manejo de la fatiga asociada con el cáncer hay evidencias iniciales que el uso potencial de probióticos y sinbióticos como coadyuvantes de los tratamientos específicos del cáncer, al mejorar los componentes de la microbiota en estos pacientes. Sin embargo, se necesitan ensayos de larga escala para corroborar estos hallazgos (Belloni et al., 2024).

En el cáncer de páncreas, los pacientes con depresión pueden beneficiarse del escitalopram durante más de 12 semanas, mejorando los niveles de serotonina, los síntomas depresivos y la estancia hospitalaria más corta (Barnes et al., 2018). Algunos autores recomiendan la indicación profiláctica de escitalopram en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sin depresión actual (Lydiatt et al., 2013). Una revisión sistemática demostró un pequeño efecto beneficioso de drogas antidepresivas en pacientes con cáncer: las drogas con efecto beneficioso comparado con placebo fueron la mianserina, la sertralina y la esketamina, sobre todo en las fases tempranas (de 1 a 4 semanas), aunque el nivel de evidencia es bajo debido a la heterogeneidad de los estudios revisados, y al gran riesgo de sesgos en el 60 % de los estudios revisados (Vita et al., 2023).

Es menester mencionar al efecto anticáncer de algunas drogas psicotrópicas. Los antidepresivos pueden modular la actividad antitumoral mediante la

disrupción de la función mitocondrial y lisosomal, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis y la autofagia, la afectación de las vías oxidativas, y la modulación inmune tumoral (Lenze et al., 2023). Además pueden interferir en la resistencia de los tumores a múltiples drogas. La fluoxetina tiene efectos antitumorales en el cáncer hepatocelular y el cáncer de pulmón no de pequeñas células, mediante el bloqueo de la activación de las vías AKT/NFKB, ERK/NFKB, y AKT/mTOR, y la reducción de las proteínas Ciclina D1, Activador del plasminógeno tipo urokinasa, la metalopeptidasa de la matriz 9 y los factores de crecimiento endotelial. Esta droga bloquea el ciclo celular, la angiogénesis y la proliferación tumoral. Además, mediante la regulación de la 5-HT, puede reducir la malignidad del cáncer de colon. Otros mecanismos antitumorales consisten en la depleción de ATP de la mitocondria, acumulación de hierro en dicha organela, la producción de radicales libres del oxígeno, la inhibición de la vía de la kinurenina y el fortalecimiento de la inmunidad celular. Finalmente, este antidepresivo induce la apoptosis al incrementar la expresión del receptor DR5, el cual provoca el estrés del retículo endoplásmico, y así activa las caspasas (Zheng et al., 2023).

La paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina que tiene propiedades antitumorales en los tumores de mama, colorrectales, hígado, estómago y los linfomas. En el cáncer de mama triple negativo, su propiedad antitumoral *in vitro* consiste en inducir la apoptosis y la autofagia mediante la vía de señalización PI3K/ AKT/ mTOR, la producción de los radicales libres del oxígeno, y la ruptura de la membrana mitocondrial de la célula tumoral. Se deben llevar a cabo investigaciones mayores para confirmar el uso de esta droga antidepresiva en la terapia antitumoral (Huang et al., 2024).

La sertralina ejerce su rol antitumoral, al modificar los niveles de serotonina en el microambiente tumoral, logrando reducir la proliferación y el crecimiento neoplásico; además revierte el efecto de resistencia a múltiples drogas en tumores malignos. Induce la apoptosis mediante la activación de la caspasa-3, y, al combinarla con cisplatino y doxorrubicina, aumenta los efectos terapéuticos de estas drogas quimioterápicas y previene el riesgo de recaída tumoral (Haddad et al., 2024).

El citalopram fue evaluado en estudios preclínicos de cáncer colorectal. Esta droga inhibe la génesis tumoral mediante la inhibición de la vía de señalización RhoA/ROCK/YAP (activada por la serotonina). Mediante este mecanismo, fue capaz de reducir el tama-

ño tumoral y las metastasis en un modelo de cáncer de colon en ratones. Otras drogas antidepresivas con efectos antitumorales en estudios preclínicos son la vortioxetina, la vilazodona (Chen et al., 2024).

Los derivados de la tranilcipromina son capaces de inhibir irreversiblemente a la desmetilasa específica de lisina de histona 1 (LDS1), ejerciendo de esta manera, acciones antiproliferativas y antimetastásicas promisorias (Li et al., 2023). La duloxetina activa el AFT 4 (factor de transcripción activador 4), el cual, a su vez regula hacia arriba al factor REDD1 (proteína transcripta 4 inducible por daños en el ADN): éste es un regulador negativo de mTORC1 (complejo blanco de rapamicina 1, activado en los tumores malignos). De esta manera, este inhibidor de recaptación de serotonina y normadrenalina ejerce su efecto antitumoral, y podría ser usada en combinación con drogas inhibitorias de la vía del factor de crecimiento epidérmico/tirosina quinasa, en cáncer de pulmón resistente a las drogas, y otras neoplasias malignas (Jang et al., 2024). La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico, con efectos antitumorales mediante la inducción de la caspasa 3, la reducción de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Mcl-1, y la inducción de la expresión de la proteína p53 supresora de tumores (Zinnah, & Park, 2021).

Conclusiones

El cáncer sistémico *per se* puede provocar alteraciones neuropsiquiátricas cognitivas y conductuales, principalmente en funciones ejecutivas y estado de ánimo, por múltiples mecanismos, con consecuencias esperables para todos los tumores, y otros, con algunas características específicas de cada neoplasia. El estrés puede causar alteraciones del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, lo que resulta en una disfunción cerebral. Además, la inflamación sistémica puede llegar al cerebro y provocar una inflamación local crónica. Los exosomas liberados por el tejido tumoral llegan al tejido cerebral y desempeñan un papel en la desregulación del sistema nervioso central.

La activación de la vía de la quinurenina con niveles elevados de ácido quinolínico también se asocia con trastornos cognitivos, de fatiga y del estado de ánimo. El aumento de la innervación en el tejido tumoral envía señales al sistema nervioso central a través del nervio vago, lo que produce consecuencias inflamatorias crónicas que contribuyen a las enfermedades neuropsiquiátricas.

Las modificaciones epigenéticas de las proteínas que regulan la inflamación y el estrés oxidativo y los

polimorfismos de genes específicos juegan un papel en el desarrollo de estos trastornos cognitivos.

La neuroimagen estructural y funcional puede mostrar diferentes alteraciones de la sustancia gris, la sustancia blanca, el perfil metabólico del tejido cerebral y de las vías neuronales, y el patrón de activación de las redes neuronales.

Finalmente, los síndromes paraneoplásicos se manifiestan como manifestaciones encefalíticas, con algunas peculiaridades asociadas al tipo de anticuerpo onconeural presente en el suero o líquido cefalorraquídeo.

Múltiples mecanismos fisiopatológicos pueden ser comunes a todos los tipos de cáncer, pero algunos pueden estar relacionados con algunas neoplasias. Sin embargo, aún es necesario realizar más investigaciones para mejorar el conocimiento de esta entidad y así proponer abordajes terapéuticos específicos.

Conflicto de interés: los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Ahles, T., Root, J., Ryan, E. (2012). Cancer- and cancer treatment- associated cognitive change: An update of the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3675-3686.
- Akçadag, T., Korkmaz, M., Ünal, Y., Tanriverdi, Ö., Bek, S., Kutlu, G. (2023). A Rare Case of Paraneoplastic Syndrome. *Turkish Journal of Neurology*, 29, 77-78.
- Alkhatay, D., Khawaji, Z., Sunyur, A., Sanyour, O., Badawi, A. (2024). Overview of Paraneoplastic Antibody-Mediated Cognitive Impairment and Behavioral Changes: A Narrative Review. *Cureus*, 16(1): e51787. <https://doi.org/10.7759/cureus.51787>
- Álvarez-Mercado, A. I., del Valle Cano, A., Fernández, M. F., Fontana, L. (2023). Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes. *Cancers*, 15, 43. <https://doi.org/10.3390/cancers15020443>
- Amidi, A., Wu, L. M., Agerbæk, M., Larsen, P. L., Pedersen, A. D., Mehlsen, M., Larsen, L., & Zachariae, R. (2015). Cognitive impairment and potential biological and psychological correlates of neuropsychological performance in recently orchiectomized testicular cancer patients. *Psycho-oncology*, 24(9), 1174-1180. <https://doi.org/10.1002/pon.3804>
- Amidi, A., Wu, L., Agerbæk, M., Larsen, P., Pedersen, A., Mehlsen, M., Larsen, L., Zachariae, R. (2017). Changes in cognitive functions and cerebral gray matter associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. *Brain Imaging & Behavior*, 11, 769-783.
- Anderson, D. E., Bhatt, V. R., Schmid, K., Holstein, S., Lunning, M., Berger, A., Rizzo, M. (2019). Neurophysiological evidence of impaired attention and working memory in untreated hematologic cancer patients. *Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1243-1252.
- Andreotti, C., Root, J., Ahles, T., Mc Ewen, B., Compas, B. (2015). Cancer, coping, and cognition: a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psychooncology*, 24, 617-623.
- Barandouzi, Z., Bruner, D., Miller, A., Paul, S., Felger, J., Wommack, E., Higgins, K., Shin, D., Saba, N., Xiao, C. (2023). Associations of inflammation with neuropsychological symptom cluster in patients with Head and neck cancer: A longitudinal study. *Brain, Behavior & Immunity-Health*, 30, 100649 <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100649>
- Barnes, A., Yed, T., Leiby, B., Kay, A., Winter, J. (2018). Pancreatic cancer-associated depression. *Pancreas*, 47(9), 1065-1077.
- Bataller, L., Wade, D., Graus, F., Stcey, H., Rosenfeld, M., Dalmau, J. (2004). Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*, 62(5), 778-782. <https://doi.org/10.1177/0000612304268171>
- Bataller, L., Dalmau, J. (2009). Paraneoplastic disorders of the memory and cognition. En Miller, B., Boeve, B. (eds.). *The behavioral neurology of dementia*. Cambridge University Press (pp. 377-394). <https://doi.org/10.1017/cbo7785511581410.025>
- Belloni, S., Caruso, R., Giacon, C., Baroni, I., Conte, G., Magon, A., Arriaggi, C. (2024). Microbiome-Modifiers for Cancer-Related Fatigue Management: A Systematic Review. *Seminars in Oncology Nursing*, 40, 151619. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2024.151619>
- Bender, C., Merriman, J., Sereika, S., Gentry, A., Casillo, F., Koleck, T., Rosenzweig, M., Brufsky, A., McAuliffe, P., Zhu, Y., Conley, Y. (2018). Trajectories of cognitive function and associated phenotypic and genotypic factors in breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 45(3), 308-326.
- Beneviste, H., Zhang, S., Reinsel, R., Li, H., Lee, H., Rebecchi, M., Moore, W., Johansen, C., Rothman, D., Bilfinger, T. (2012). Brain metabolomic profiles of lung cancer patients prior to treatment characterized by proton resonance spectroscopy. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 5(2), 154-164.
- Berger, B., Hauck, S., Runge, K., Tebatz van Elst, L., Raurer, S., Endres, D. (2023). Therapy response in seronegative versus seropositive autoimmune encephalitis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1196110. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1196110>
- Buskjbjerg, C., Amidi, A., Demontis, D., Nissen, E., Zachariae, R. (2019). Genetic risk factors for cancer-related cognitive impairment: a systematic review. *Acta Oncologica*, 58(5), 537-537.
- Buskjbjerg, C., Zachariae, R., Buus, S., Gravholt, C., Haldbo-Classen, L., Hosseini, S., Amidi, A. (2020). Cognitive impairment and associations with structural brain networks, endocrine status, and risk genotypes in patients with newly diagnosed prostate cancer referred to androgen-deprivation therapy. *Cancer*, 127(8): 1495- 1506.
- Chan, A., Cheng, I., Wang, C., Tan, C., Toh, Y., Ng, D., Koh, Y., Zhou, H., Foo, K., Chan, R., Ho, H., Chew, L., Farid, M., Tannock, I. (2023). Cognitive impairment in adolescent and adult young cancer patients: Pre-treatment findings of a longitudinal study. *Cancer Medicine*, 12: 4821-4831.
- Chang, W., Lai, A. (2022). Cumulative burden of psychiatric disorders and self-harm across 26 adult cancers. *Nature Medicine*, 20, 860-870.
- Chen, L., Huang, S., Wu, X., He, W., Song, M. (2024). Serotonin signalling in cancer: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities. *Clinical and Translational Medicine*, 14: e1750. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1750>.
- Chen, V., Lin, K., Tsai, Y., Weng, J. (2020). Connectome analysis of brain functional network alterations in breast cancer survivors with and without chemotherapy. *PLoS ONE*, 15(5): e0232548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232548>.
- Chernyshkova, I., Estefan, B., Hoque, R., Lee, A. (2020). Neurologic presentation of probable seronegative paraneoplastic encephalitis in a woman with an ovarian teratoma. *Cureus*, 12(6): e8485. <https://doi.org/10.7759/cureus.8485>.
- Chuang, K., Chen, Y., Balachandran, P., Liang, W., Juan, C. (2019) Revealing the electrophysiological correlates of working memory-load effects in Symmetry Span Task with HHT Method. *Frontiers in Psychology*, 10: 855. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00855>.
- Cruzado, J. A., López-Santiago, S., Martínez-Marín, V., José-Moreno, G., Custodio, A., Feliu, J. (2014). Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by chemotherapy in colon cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 22: 1815-1823.
- Dalmau, J. (2008). Paraneoplastic disorders of the memory and cognition: clinical aspects and therapeutic approaches. In Duyckaerts, C., Lituan, I. (eds). *Handbook of clinical neurology*. Vol 89 (3rd series) Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01276-6](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01276-6)

- Dorresteyn, L., Kappelle, A., Renier, W., Gijtenbeek, J. (2022). Anti-amphiphysin associated and limbic encephalitis: a paraneoplastic presentation of small-cell carcinoma. *Journal of Neurology*, 249: 1307-1308.
- Ducray, F., Demarquay, G., Graus, F., Decullier, E., Antoine, J., Giometto, B., Psimaras, D., Delattre, J., Carpentier, A., Honnorat, J. (2014). Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronet experience. *European Journal of Neurology*, 21, 731-735.
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P., Näätänen, R., Polich, J., Reinvarg, I., Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300 and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883-1908.
- Espinola-Nadurille, M., Bustamante-Gómez, P., Ramírez-Bermúdez, J., Bayliss, L., Rivas-Alonso, V., Flores-Rivera, J. (2018). Frequency of neuropsychiatric disturbances in anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5): 483-485.
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., Friston, K. J. (2009). The mismatch-negativity: a review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453-463.
- Getu, M., Changying, C., Panpan, W., Mboneiki, J., Dha-Kal, K. (2021). The effect of cognitive-behavioral therapy on the quality of life of breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Quality life research*, 30(2), 367-384.
- Giamello, F., Galletta, K., Grillo, F., Brizzi, T., Cavallaro, M., Mormina, E., Scelzo, E., Allegra, C., Stancanelli, C., Rodolico, C., Musumeci, O., Toscano, A., Granata, F. (2023). Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: a single institution 7-case series. *Acta Neurologica Belgica*, 123: 1355-1369
- González-Blanch, C., Ruiz-Torres, M., Cordero-Andrés, P., Umaran-Alfageme, O., Hernández-Abellán, A., Muñoz-Navarro, R., Cano-Vindel, A. (2018). Terapia cognitivo-conductual transdiagnóstica en atención primaria: un contexto ideal. *Revista de Psicoterapia*, 29(10), 37-52.
- Graus, F., Escudero, D., Oleaga, L., Bruna, J., Villarejo-Galende, A., Ballabriga, J., Barceló, M., Gilo, F., Popkirov, S., Stourac, P., Dalmau, J. (2018). Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *European Journal of Neurology*, 25(8), 1011-1016.
- Haddad, N., Gamaethige, S., Wehida, N., Elbediwy, A. (2024). Drug Repurposing: Exploring Potential Anti-Cantignalling Pathways. *Biology*, 13: 386. <https://doi.org/10.3390/biology13060386>
- Hajcak, G., Klawohn, J., Meyer, A. (2019). The utility of event-related potentials in clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 71-95.
- Hammack, J., Kimmel, D., O'Neill, B., Lennon, V. (1990). Paraneoplastic cerebellar degeneration. A clinical comparison of patients with and without Purkinje Cell Cytoplasmic Antibodies. *Mayo Clinic Proceedings*, 65(11), 1423-1431.
- Harloff, A., Hummel, S., Kleinschmidt, M., Rauer, S. (2005). Anti-Ri antibodies and limbic encephalitis in a patient with carcinoid tumour of the lung. *Journal of Neurology*, 252(11): 1404-1405.
- Helfrich, R. F., Knight, R. T. (2019). Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handbook of Clinical Neurology*, 160, 543-558.
- Holohan, K., Von Ah, D., Mc Donald, B., Saykin, A. (2013). Neuroimaging, cancer and cognition: State of the knowledge. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.008>
- Huang, Q., Wu, M., Pu, Y., Zhou, J., Zhang, Y., Li, R., Xia, Y., Zhang, Y., Ma, Y. (2024). Inhibition of TNBC Cell Growth by Paroxetine: Induction of Apoptosis and Blockage of Autophagy Flux. *Cancers*, 16, 885 <https://doi.org/10.3390/cancers16050885>
- Huenchen, P., van Kampen, A., Boehmerle, W., Endres, M. (2020). Cognitive impairment after cytotoxic chemotherapy. *Neuro-oncology Practice*, 7 (1), 11-21.
- Ismail, M., Lavelle, C., Cassidy, M. (2017). Steroid-induced mental disorders in cancer patients: a systematic review. *Future Oncology*, 13 (19), 2719-2731.
- Jang, S., Kim, G., Ahn, S., Hong, J., Jin, H., Park, I. (2024). Duloxetine enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to EGFR inhibitors by REDD1-induced mTORC1/S6K1 suppression. *American Journal of Cancer Research*, 14 (3): 1087-1100.
- Järvelä, L., Hurme, S., Holopainen, J., Leino, M., Hatanpää, A., Mikola, H., Kärki, T., Salmi, T., Lähteenmäki, P. (2011). Auditory event-related potentials as tools to reveal cognitive late effects in childhood cancer patients. *Clinical Neurophysiology*, 122: 62-72.
- Kalluri, R., LeBleu, V. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 367(6478). <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- Kayser, M., Kohler, C., Dalmau, J. (2010). Psychiatric manifestations of Paraneoplastic Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167, 1029-1050.
- Keeney, J., Ren, X., Warrior, G., Noel, T., Powell, D., Brelsfoard, J., Sultana, R., Saatman, K., Clair, D., Butterfield, D. (2018). Doxorubicin-induced elevated oxidative stress and neurochemical alterations on brain and cognitive decline: protection by MESNA and insights into mechanisms of chemotherapy-induced cognitive decline (chemobrain). *Oncotarget*, 9(54):30324-30339
- Kesler, S. R., Henneghan, A. M., Prinsloo, S., Palesh, O., Wintermark, M. (2023). Neuroimaging based biotypes for precision diagnosis and prognosis in cancer-related cognitive impairment. *Frontiers in Medicine*, 10, 1199605. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1199605>
- Kim, S., Cherbuin, N., Anstey, K. (2017). Cancer and cognitive function: the PATH through life project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 72(9): 1226-1232.
- Kobayashi, L., Cohen, H., Zhai, W., Zhou, X., Small, B., Luta, G., Hurria, A., Carroll, J., Tometch, D., McDonald, B., Graham, D., Jim, H., Jacobsen, P., Root, J., Saykin, A., Ahles, T., Mandelblatt, J. (2020). Cognitive function prior to systemic therapy and subsequent well-being in older breast cancer survivors: longitudinal findings from the Thinking and Living with Cancer Study. *Psychooncology*, 29(6), 1051-1059.
- Koh, Y., Tan, C., Toh, Y., Sze, S., Ho, H., Limoli, C., Chan, A. (2020). Role of exosomes in cancer-related cognitive impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21082755>
- Koleck, T., Bender, C., Sereika, S., Ahrendt, G., Joankowitz, R., McGuire, K., Ryan, C., Conley, Y. (2014). Apolipoprotein G Genotype and cognitive function in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 41 (6), E313-E325.
- Koleck, T., Bender, C., Sereika, S., Brufsky, A., Lembersky, B., McAuliffe, P., Puhalla, S., Rastogi, P., Conley, Y. (2016). Polymorphisms in DNA repair and oxidative stress genes associated with pre-treatment cognitive function in breast cancer survivors: an exploratory study. *Springerplus*, 5:422. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2061-4>
- Kovalchuk, A., Ilmytsky, Y., Rodriguez-Juarez, R., Shplyeva, S., Melnyk, S., Pogribny, I., Katz, A., Sidransky, D., Kovalchuk, O., Kolb, B. (2017). Chemo brain or tumor brain- that is the question: the presence of extracranial tumors profoundly affects molecular processes in the prefrontal cortex of tumor graft mice. *Aging*, 9 (7): 1660-1676.
- La Voy, E., Fagundes, C., Dantzer, R. (2016). Exercise, inflammation and fatigue in cancer survivors. *Exercise Immunology Review*, 22: 82-93.
- Lawn, N., Westmoreland, B., Kiely, M., Lennon, V., Vernino, S. (2003). Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinics Proceedings*, 78, 1363-1368.
- Lenze, E., Reiersen, A., Zorumski, C., Santosh, P. (2023). Beyond "Psychotropic": Repurposing Psychiatric Drugs for COVID-a9, Alzheimer's Disease, and Cancer. *Journal of Clinical Psychiatry*, 84 (3), 22r14494. <https://doi.org/10.4088/JCP.22r14494>
- Lesnovskaya, A., Ripperger, H. S., Donofry, S. D., Drake, J. A., Wan, L., Poniatowski, A., Donahue, P. T., Crisafio, M. E., Gilmore, A. D., Richards, E. A., Grove, G., Gentry, A. L., Sereika, S. M., Bender, C. M., Erickson, M. (2023). Cardiorespiratory fitness is associated with hippocampal resting state connectivity in women diagnosed with breast cancer. *Frontiers in Cognition*, 2, 1211525. <https://doi.org/10.3389/fcogn.2023.1211525>

- Levin, T., Applebaum, A. (2014). Acute cancer cognitive therapy. *Cognitive and Behavioral Practice*, 21(4), 404-415.
- Li, H., Liu, T., Heinsberg, L., Lockwood, M., Wainwright, D., Jang, M., Doorenbos, A. (2020). Systematic review of the kynurenine pathway and the psychoneurological symptoms among adult cancer survivors. *Biological Research for Nursing*, 22(4), 472-484.
- Li, Z., Yuan, Y., Wang, P., Zhang, Z., Ma, H., Sun, Y., Zhang, X., Li, X., Qiao, Y., Zhang, F., Su, Y., Song, J., Xie, Z., Li, L., Ma, L., Ma, J., Zhang, Z. (2023). Design, synthesis, and in vitro/in vivo anticancer activity of tranylcypromine-based triazolopyrimidine analogs as novel LSD1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 253, 115321. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115321>
- Liu, S., Li, X., Ma, R., Cao, H., Jing, C., Wang, Z., Chen, D., Zhang, J., Zhang, Y., Feng, J., Wu, J. (2009). Cancer-associated changes of emotional brain network in non-nervous system metastatic non-small cell lung cancer patients: a structural connectome diffusion tensor imaging study. *Translational Lung Cancer Research*, 9(4), 1101-1111.
- Liu, S., Yin, N., Li, C., Li, X., Ni, J., Pan, X., Ma, R., Wu, J., Feng, J., Shen, B. (2022). Topological abnormalities of the Pallido-Thalamo-Cortical Circuit in Functional Brain Network of Patients With Nonchemotherapy With Non-small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Neurology*, 13, 821470. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821470>
- Loehrer, P., Ziegler, L., Simon, O. (2021). Update on Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Brain Sciences*, 11, 1414. <https://doi.org/10.3390/brainsci.11111>
- Lydiatt, W., Bessette, D., Schmid, K., Sayles, H., Burke, W. (2013). Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 139(7), 678-686.
- Lyon, D., Starkweather, A., Yao, Y., Garrett, T., Kelly, D., Menzies, V., Derenziński, P., Datta, S., Kumar, S., Jackson-Cook, C. (2018). Pilot study of metabolomics and psychoneurological symptoms in women with early stage breast cancer. *Biological Research for Nursing*, 20(2), 227-236.
- Maier, S., Watkins, L. (2003). Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17, S125-S131.
- Mars, R., Neubert, F., Noonan, M., Sallet, J., Tony, J., Rushworth, M. (2012). On the relationship between the "default mode network" and the "social brain". *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189>
- Marsili, L., Marcucci, S., LaPorta, J. M., Chirra, M., Espay, A., Colosimo, C. (2023). Paraneoplastic Neurological Syndromes of the Central Nervous System: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomedicines*, 11, 1406. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051406>.
- Menning, S., de Ruiter, M., Veltman, D., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L., Schagen, S. (2015). Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment. *Neuroimage: Clinical*, 7, 547-554.
- Menom, V., Uddin, L. (2012). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667.
- Moon, J., Lee, S., Shin, J., Byun, J., Lim, J., Shin, Y., Kim, T., Lee, K., Park, K., Jung, K., Lee, S., Chu, K. (2014) Non-stiff anti-amphiphysin syndromes: clinical manifestations and outcomes after immunotherapy. *Journal of Neuroimmunology*, 274, 209-214.
- Oberoi, S., Yang, J., Woodgate, R., Niraula, S., Banerji, S., Israels, S., Altman, G., Beattie, S., Rabbani, R., Askin, N., Gupta, A., Sung, L., Abou-Setta, A., Zarychanski, R. (2020). Association of mindfulness-based interventions with anxiety severity in adults with cancer. *JAMA Network Open*, 3(8), e2012598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12598>.
- Olson, B., Marks, D. (2019). Pretreatment cancer-related cognitive impairment- Mechanisms and outlooks. *Cancers*, 11(5): 687. <https://doi.org/10.3390/cancers11050687>
- Ortega Suero, G., Sola-Valls, N., Escudero, D., Saiz, A., Graus, F. (2018). Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma2. *Neurología*, 33(1), 18-27.
- Rezk, M., Pittock, S., Kapadia, R., Knight, A., Guo, Y., Gupta, P., LaFrance-Corey, R., Zekeridou, A., McKeon, A., Dasari, S., Mills, J., Dubey, D. (2023). Identification of SKOR2 IgG as a novel biomarker of paraneoplastic neurologic syndrome. *Frontiers in Immunology*, 14, 1243946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243946>
- Riehl, L., Fürst, J., Kress, M., Rykalo, N. (2024). The importance of gut microbiome and its signals for a healthy nervous system and the multifaceted mechanisms of neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1302957. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1302957>.
- Rodríguez-Dorantes, M., Tellez-Ascencio, N., Cerbón, M., López, M., Cervantes, A. (2004). Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Revista de Investigación Clínica*, 56(1): 56-71.
- Sabater, L., Gomez-Choco, M., Saiz, A., Graus, F. (2005). BR serine/threonine kinase 2: A new autoantigen in paraneoplastic limbic encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, 170(1-2), 186-190.
- Santos, J., Pyter, L. (2018). Neuroimmunology of behavioral comorbidities associated with cancer and cancer treatments. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01195>.
- Scheff, N., Saloman, J. (2021). Neuroimmunology of cancer and associated symptomatology. *Immunology & Cell Biology*, 99, 949-961.
- Scherling, C., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C., Smith, A. (2011). Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compares to controls: an fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 122. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00122>.
- Schubert, M., Panja, D., Haugen, M., Bramham, C., Vedeler, C. (2014). Paraneoplastic CDR and CDR2L antibodies affect Purkinje cell calcium homeostasis. *Acta Neuropathologica*, 128, 835-852.
- Sforzini, L., Nettis, M., Mondelli, V., Pariante, C. (2019). Inflammation in cancer and depression: a starring role of the kynurenine pathway. *Psychopharmacology (Berlin)*, 236, 2997-3011.
- Siddiqui, T., Deshmukh, V., Karimjee, N. (1992). Subclinical cognitive deficits in cancer patients: a preliminary P300 study. *Clinical Electroencephalography*, 23(3), 132-136.
- Simó, M., Gurtubay-Antolin, A., Vaquero, L., Bruna, J., Rodríguez-Fornells, A. (2017). Performance monitoring in lung cancer patients pre- and post-chemotherapy using fine-grained electrophysiological measures. *Neuroimage: Clinical*, 18, 86-96.
- Simó, M., Rifà-Ros, X., Vaquero, L., Ripollés, P., Cayuela, N., Jové, J., Navarro, A., Cardenal, E., Bruna, J., Rodríguez-Fornells, A. (2018). Brain functional connectivity in lung cancer population: an exploratory study. *Brain Imaging and Behavior*, 12(2), 369-382.
- Simó, M., Root, J., Vaquero, L., Ripollés, P., Jové, J., Ahles, T., Navarro, A., Cardenal, E., Bruna, J., Rodríguez-Fornells, A. (2015). Cognitive and brain structural changes in a lung-cancer population. *Journal of Thoracic Oncology*, 10, 38-45.
- Soellradl, E., von Oertzen, T., Wagner, J. (2024). Evaluation of the clinical assessment scale for autoimmune encephalitis (CASE) in a retrospective cohort and systematic review. *Neurological Sciences*, <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07642-1>
- Sotiropoulos, S. N., Zalesky, A. (2019). Building connectomes using diffusion MRI: why, how and but. *NMR in Biomedicine*, 32. <https://doi.org/10.1002/nbm.3752>
- Sutanto, S., Ibrahim, D., Septiawan, D., Sodiayanto, A., Kurniawan, H. (2021). Effect of cognitive behavioral therapy on improving anxiety, depression, and quality of life in pre-diagnosed lung cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 22(11), 3455- 3460.
- Tirhani, E., Said, M., Smith, R., Jadhav, N., Shanina, E. (2022). Paraneoplastic Encephalomyelitis. 2021 Dec 28. In Statpearls (Internet) Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564519/>

- Uddin, L., Clare Kelly, A., Biswal, B., Castellanos, F., Milham, M. (2009). Functional connectivity of Default Mode network components. Correlation, anticorrelation, and causality. *Human Brain Mapping*, 30, 625-637.
- Vardy, J., Dhillon, H., Pond Rourke, S., Bekele, T., Renton, C., Dodd, A., Zhang, H., Beale, P., Clarke, S., Tannock, I. (2015). Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy. A prospective, longitudinal, controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(34), 4085-4092.
- Vehling, S., Mehnert-Theuerkauf, A., Philipp, R., Härter, M., Kraywinkel, K., Kuhnert, R., Koch, U. (2022). Prevalence of mental disorders in patients with cancer compared to matched-controls- secondary analysis of two nationally representative surveys. *Acta Oncológica*, 61(1), 7-13
- Vita, G., Compri, B., Mitcham, F., Barbui, C., Ostuzzi, G. (2023). Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub.4>.
- Wand, S., Hou, H., Tang, Y., Zhang, S. W, Zhu, L., Wu, J. (2023). An overview on CV2/CRMP5 antibody-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neural Regeneration Research*, 18(11), 2357-2364
- Webster, C., Withycombe, J., Bhutadac, J., Bai, J. (2024). Review of the Microbiome and Metabolic Pathways Associated with Psychoneurological Symptoms in Children with Cancer. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(8), 100535. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2024.100535>.
- Witek-Janusek, L., Tell, D., Matheus, H. (2019). Mindfulness-based stress reduction provides psychological benefit and restores immune function of women newly diagnosed with breast cancer: A randomized trial with active control. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 358-373.
- Wu, H., Wu, C., Zhou, Y., Huang, S., Zhu, S. (2023). Catatonia in adult anti-NMDAR encephalitis: an observational study. *BMC Psychiatry*, 23, 94 <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04505-x>.
- Xunlin, N. G., Lau, Y., Klainin-Yobas, P. (2020). The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: a systematic review and metanalysis. *Support Care in Cancer*, 28(4), 1563-1578.
- Zaki, N., Sabri, Y., Farouk, O., Abdelfatah, A., Spence, D., Brahammam, A., Pandi-Perumal, S. (2020). Depressive symptoms, sleep profiles and serum melatonin levels in a sample of breast cancer patients. *Nature and Science of Sleep*, 12, 135-149.
- Zhang, D., Lee, E., Mak, E., Ho, C. Y., Wong, S. (2021). Mindfulness-based interventions: an overall review. *British Medical Bulletin*, 138(7), 41-57.
- Zhang, Z., Fan, S., Ren, H., Rhou, L., Guan, H. (2021). Clinical characteristics and prognosis of anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis. *BMC Neurology*, 21:490. <https://doi.org/10.1186/s12883-02-02520-1>
- Zheng, Y., Chang, X., Huang, Y., He, D. (2023). The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 157, 113985. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113985>.
- Zhu, Y., Mei, Y., Baby, N., Teo, H., Hanafi, Z., Salleh, S., Sajikumar, S., Liu, H. (2023). Tumor-mediated microbiot alteration impairs synaptic tagging/capture in the hippocampal CA1 area via IL-1 β production. *Communications Biology*, 6, 685. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-056036-1>
- Zinnah, K., Park, S. (2021). Sensitizing TRAIL-resistant A549 lung cancer cells and enhancing TRAIL-induced apoptosis with the antidepressant amitriptyline. *Oncology Reports*, 46, 144. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8095>
- Zou, L., Sasaki, J., Wei, G., Huang, T., Yeung, A., Barbosa Neto, O., Chen, K., Hui, S. (2018). Effects of mind-body exercises (Tai Chi/Yoga) on Heart Rate Variability parameters and perceived stress: A systematic review with Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11), 404. <https://doi.org/10.3390/jcm7110404>